

Hodgkin Lenfomanın Monoklonal Antikorlardan Nivolumab ile Tedavisi Ardından Gelişen Otoimmün Ensefalit

Autoimmune Encephalitis After Treatment of Hodgkin's Lymphoma with the Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab

Mecbure NALBANTOĞLU^{ID}, Burcu ALTUNRENDE^{ID}, Özlem GÜNGÖR TUNÇER^{ID}, Gülşen AKMAN^{ID}

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Son yıllarda, monoklonal antikorların çeşitli onkolojik hastalıklarda kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, nörolojik yan etkiler daha sık görülmeye başlamıştır. Monoklonal antikorlardan biri olan nivolumab, programlanmış hücre ölüm proteini 1'i bloke eder ve metastatik melanoma, skuamöz hücreli akciğer kanseri, renal hücre karsinomu ve Hodgkin lenfoma tedavisinde onaylanmış bir insan IgG4 antikorudur. Burada, Hodgkin lenfoma tanısı ile nivolumab tedavisi uygulanması sonrası ensefalopati tablosu gelişen 40 yaşında bir olgu sunmaktayız.

Literatürde, monoklonal antikorlardan ipilimumab ve nivolumabın kombinasyon tedavisi sonrası otoimmün ensefalit vakaları daha önce bildirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu, Hodgkin lenfoma için kullanılan nivolumab monoterapi tedavisi sonrası bildirilen ilk ensefalopati vakasıdır.

Anahtar Kelimeler: Nivolumab, monoklonal antikorlar, otoimmün ensefalit, nöronal antijenler, bağışıklık cevabı, ensefalopati

ABSTRACT

In recent years, by the usage of new immune therapeutic agents for cancer treatment, the neurologic adverse events began to be seen more frequently. Nivolumab, one of the immune checkpoint inhibitor, is a human IgG4 antibody that blocks programmed cell death protein 1 and is approved against metastatic melanoma, squamous cell lung cancer, renal cell carcinoma, and Hodgkin's lymphoma after failure of prior line of chemotherapy. Here, we present a 40-year-old patient developing encephalopathy after treatment of Hodgkin's lymphoma with the immune

checkpoint inhibitor nivolumab. In literature, cases of autoimmune encephalitis after receiving combination therapy of immune checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab were described before. As far as we know, this is the unique case of encephalopathy reported after monotherapy with nivolumab treatment used for Hodgkin's lymphoma.

Keywords: Nivolumab, immune checkpoint inhibitor, autoimmune encephalitis, neuronal antigens, immune response, encephalopathy

Cite this article as: Nalbantoğlu M, Altunrende B, Güngör Tuncer Ö, Akman G. Hodgkin Lenfomanın Monoklonal Antikorlardan Nivolumab ile Tedavisi Ardından Gelişen Otoimmün Ensefalit. Arch Neuropsychiatry 2021;58:163-165.

GİRİŞ

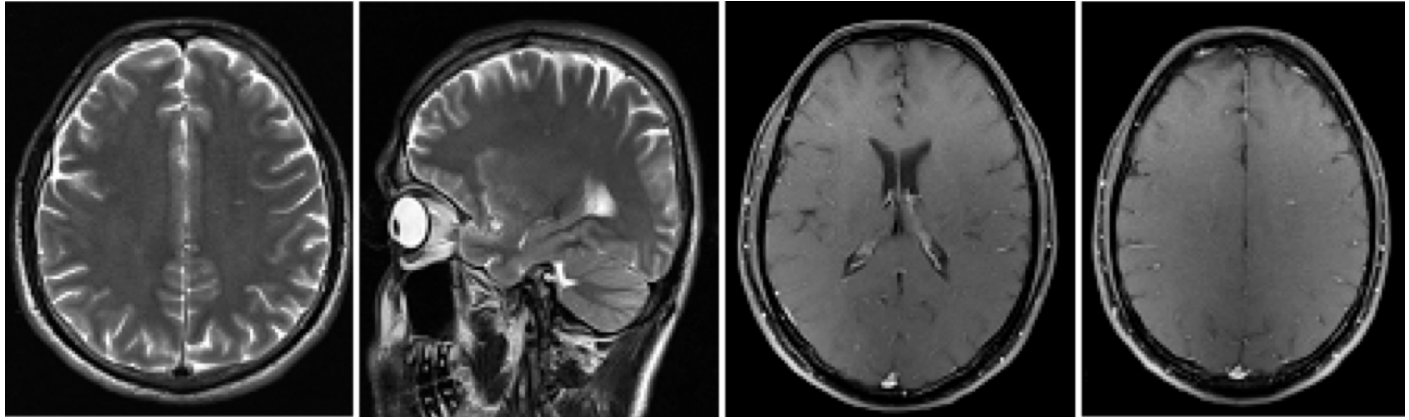
Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4 ve programlanmış hücre ölüm proteini-1'i hedef alan antikorlar da dahil olmak üzere monoklonal antikorların, çok sayıda kanser türünde tümörle ilişkili sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Antitümör bağışıklığı artırarak hareket ederler ve farklı bir toksik etki spektrumuna sahiptirler. Nörolojik yan etkiler nadirdir ve immün polinöropatiler, miyasteni gravis, posterior reversibl ensefalopati sendromu, aseptik menenjit, transvers miyelit ve otoimmün ensefalit dahil olmak üzere merkezi ve periferik sinir sisteminin immün ilişkili advers olayları çeşitlilik gösterir (1-3). Son yıllarda kanser tedavisinde yeni immün terapötik ajanların kullanılmasıyla nörolojik yan etkiler daha yaygın hale gelmiştir (4).

Monoklonal antikorlardan biri olan nivolumab, programlanmış hücre ölüm proteini 1'i bloke eden ve T hücrelerinin aktivasyonunu potansiyelize eden bir insan IgG4 antikorudur (5, 6). Metastatik melanom, skuamöz hücreli akciğer kanseri, renal hücreli karsinom ve önceki diğer kemoterapi tedavilerinin başarısız olduğu Hodgkin lenfoma tedavisinde

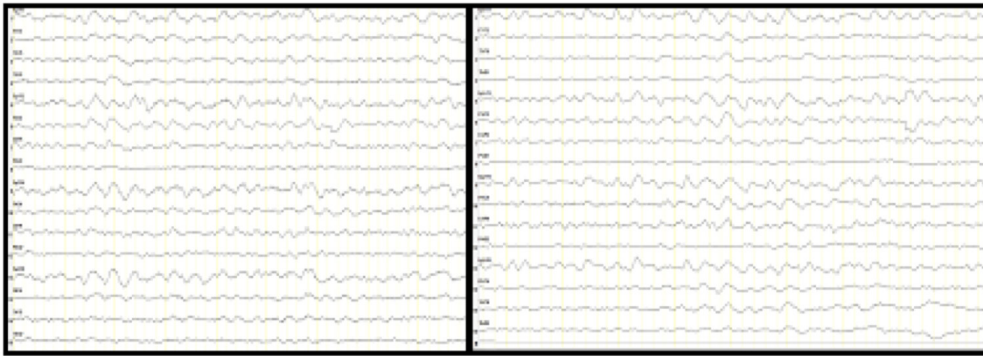
kullanımı onaylanmıştır (4). Burada, Hodgkin lenfomanın bir monoklonal antikor olan nivolumab ile tedavisinden sonra ensefalopati gelişen bir olgu sunmaktayız.

OLGU

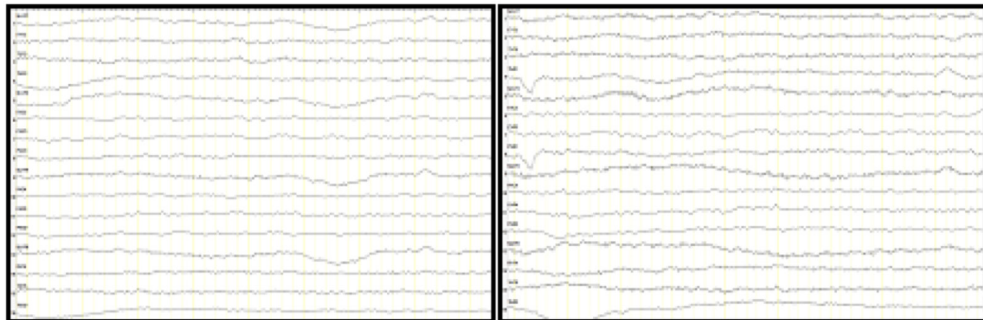
Kırk yaşında bir erkek hasta kliniğimize 25 gün önce başlayan ellerde titreme, durgunluk, kafa karışıklığı ve dengesizlik şikayetleri ile başvurdu. Hastaya 2008 yılında Hodgkin lenfoma tanısı konmuş ve 2014'te kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı. Bir ay önce hastaya tek doz monoklonal antikor olan nivolumab tedavisi uygulanmıştı. Nörolojik muayenesinde oryantasyon bozukluğu, dikkat bozukluğu, sol üst ekstremitede postüral tremor ve ataksi saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sağ oksipital, sol frontal loblarda milimetrik, gadolinyum tutan lezyonlar görüldü (Şekil 1). Elektroensefalografi (EEG) incelemesinde hemisferlerin ön bölgelerinde belirgin orta düzeyde organizasyon bozukluğu ve frontal aralıklı ritmik delta aktivitesi izlendi (Şekil 2). Beyin



Şekil 1. Beyin MRG'de sağ oksipital, sol frontal bölgede milimetrik kontrast tutan odaklar izlendi.



Şekil 2. EEG incelemesinde hemisferlerin ön bölgelerinde orta düzeyde organizasyon bozukluğu ve frontal aralıklı ritmik delta aktivitesi saptandı.



Şekil 3. Steroid tedavisinin dokuzuncu gününde delta aktivitesi kayboldu ve EEG'de 6.5-7 Hz teta dalgası aktivitesi izlendi.

omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde, hafif artmış protein seviyesi (695 mg/L), normal glukoz seviyesi (BOS glukozu 55 mg/dL, eşzamanlı serum glukozu 112 mg/dL), pleositoz (25 adet lökosit), normal immünooglobulin G indeksi, oligoklonal band pozitifliği (patern 4) saptandı. Kan ve BOS tetkik sonuçlarında enfeksiyon lehine herhangi bir bulgu izlenmedi. Limbik ensefalit ve paraneoplastik antikor testleri negatifti. Semptomların şiddeti nedeniyle nivolumab tedavisi kesildi. Otoimmün ensefalit ön tanısıyla, hasta intravenöz yüksek doz kortikosteroid (günde 1000 mg metilprednizolon ile 10 gün tedavi) ve ardından bir ay boyunca oral metilprednizolon (günde 32 mg) ile tedavi edildi. Tedaviye klinik ve elektroensefalografik (Şekil 3) olumlu yanıt izlendi. Hastanın bir ay sonraki kontrolünde, nörolojik fonksiyonları neredeyse başlangıç düzeyine dönmüştü ve klinik takipte herhangi yeni bir bulgu ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Monoklonal antikorlar, otoimmün ensefalite yol açan nöronal antijenlere karşı immün yanıtların gelişmesini tetikleyebilirler. Nörolojik yan etkilerin erken tanınması, klinik iyileşmeyi en üst düzeye çıkarabilmek amacıyla, mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlamak için gereklidir.

Burada, monoklonal bir antikor olan nivolumab ile tedavi edildikten sonra ensefalopati geliştiren bir hastayı sunmaktayız. Literatürde, monoklonal antikorlardan ipilimumab ve nivolumabın kombinasyon tedavisini aldıktan sonra otoimmün ensefalit gelişen vakalar daha önce bildirilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu, Hodgkin lenfoma için kullanılan nivolumab tedavisi ile monoterapiden sonra bildirilen tek ensefalit vakasıdır.

Otoimmün ensefalit, monoklonal antikorların yan etkilerinden biridir ve herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Williams ve ark. tarafından bildirilen olguda ve bizim olgumuz da ensefalit gelişimi ile ilaç uygulaması arasında kısa zaman aralıkları vardı. Bu, monoklonal antikorlar ile ensefalit gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu kuvvetle düşündürmekte ise de diğer tüm ensefalit nedenlerini dışlamak için hastalara gerekli incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca yüksek doz steroid tedavisi ile iyileşme otoimmün ensefalit tanısını desteklese de, bizim hastamız da diğer nedenlere yönelik değerlendirilmiştir. Yapılan tüm tetkik ve incelemeler sonucunda başka bir nedeni düşündürecek bulguya rastlanmamıştır.

Monoklonal antikorların homeostazının bozulması, kontrolsüz immün cevaba neden olabilir. Bu, vücuttaki farklı dokuları hedef alan inflamatuvar

veya otoimmün advers olaylara yol açabilir (4). Toksikite ve tümör cevabı arasındaki ilişki hala belirsizdir. Bu nedenle, bu korelasyonu aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu ajanların endikasyonları arttıkça, daha fazla hastada kullanılacak ve yan etkiler daha sık görülecektir. Bunları önlemek amacıyla, immün yan etkiler geliştirme eğilimi fazla olan hastaları belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, yan etkilerin erken tanınması ve tedavisi, tam iyileşme elde etmek için önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MN, BA; Tasarım - MN, BA, ÖGT; Denetleme - MN, GA, BA; Kaynak - MN, ÖGT; Malzemeler- BA, MN; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MN, BA, GA, ÖGT; Analiz ve/veya Yorum - MN, GA, BA; Literatür Taraması - MN, BA; Yazıyı Yazan - MN, BA; HHB; Eleştirel İnceleme - MN, BA, GA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, de Ávila AL, Le DT, Lipson EJ, Probasco JC, Mowry EM. Association of Autoimmune Encephalitis with Combined Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Metastatic Cancer. *JAMA Neurol* 2016;73:928–933. [CrossRef]
2. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 2013;13:278–280. [CrossRef]
3. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol* 2014;16:589–593. [CrossRef]
4. Hottinger AF. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2016;29:806–812. [CrossRef]
5. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1(MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167–3175. [CrossRef]
6. Lipson EJ, Forde PM, Hammers HJ, Emens LA, Taube JM, Topalian SL. Antagonists of PD-1 and PD-L1 in cancer treatment. *Semin Oncol* 2015;42:587–600. [CrossRef]